

THESIS MUNICH 1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Die Gonadotropinausscheidung
bei Amenorrhoe
und ihre prognostische Bedeutung

GÜNTER WENZ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0046

Aus der I. Universitäts - Frauenklinik und Hebammenschule
München

Direktor: Professor Dr. W. B i c k e n b a c h

Die G o n a d o t r o p i n a u s s c h e i d u n g
bei Amenorrhoe und ihre prognostische Bedeutung.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Günter Wenz
aus
Rosenheim
München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Kaiser
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Bickenbach
Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.1965

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

Inhaltsangabe

	Seite
Einleitung	1
I. Allgemeiner Teil	
A. Die Gonadotropine des Hypophysen- vorderlappens	2
B. Die Amenorrhoe	8
C. Behandlung der Amenorrhoe mit Gonadotropinen	13
D. Gonadotropinausscheidung bei sekundärer Amenorrhoe	14
II. Spezieller Teil	
A. Bestimmung der Gonadotropinausscheidung im Harn	16
B. Ergebnisse	21
C. Diskussion der Ergebnisse	32
III. Zusammenfassung	40
IV. Abbildungen	
V. Literaturverzeichnis	

E i n l e i t u n g.

Die funktionelle Verflechtung der Ovarien mit der Hypophyse einerseits und anderen von ihr abhängigen innersekretorischen Drüsen andererseits, sowie die dienzepale Abhängigkeit dieses endokrinen Systems von psychischen Einflüssen, sowie ein Komplex geweblicher Faktoren beeinflussen die Stabilität des zyklischen Geschehens der Frau und erklären zugleich die Vielfalt der Störungsmöglichkeiten die letztlich zu dem Symptom einer sekundären Amenorrhoe führen können. Die Problematik einer Therapie wird daher primär von der Forderung und zugleich auch von der Schwierigkeit einer ätiologischen Klärung bestimmt.

Die Diagnostik der Amenorrhoeen gründet sich auf die Anamnese, den klinischen Befund, verschiedene klinische Tests, Ausscheidung der Sexualhormone und Höhe des C 17 - Ketosteroidspiegels. Während jene Untersuchungsmethoden breite Verwendung finden, liegen bisher bezüglich des Verhaltens der Gonadotropinausscheidungen nur wenige Untersuchungen vor. Nachfolgender Bericht soll ein Beitrag zur Klärung dieser Fragen sein.

I. A l l g e m e i n e r T e i l

A. Die Gonadotropine des Hypophysenvorderlappens

I. Erforschung der Gonadotropine.

Aus Experimenten mit jugendlichen Tieren erkannte man bereits 1909, dass eine Zerstörung der Hypophyse, neben anderen Ausfallserscheinungen, eine Atrophie der Gonaden und - davon abhängig - der Geschlechtsorgane mit einem Erlöschen der Geschlechtsfunktionen zu Folge hat (26). Aus Exstirpationsversuchen hat sich dann ergeben, dass offenbar der Hypophysenvorderlappen einen Wirkstoff bilden muss, der die Entwicklung und die Funktion der Ovarien steuert (10).

Z o n d e k und A s c h e i m (107) konnten zeigen, dass das Hormon des Hypophysenvorderlappens die Geschlechtsfunktion aufrecht erhält. Man nahm die Existenz von zwei verschiedenen, die Keimdrüsen anregenden Hormonen - Gonadotropinen - an, von welchen das eine die Follikelfunktion und das andere die Corpus luteum Bildung und Funktion steuern soll (94).

1939 gelang es F e v o l d (34) aus tierischen Hypophysen zwei verschiedene Extrakte darzustellen, die etwa die genannten Wirkungen hatten. Der eine Stoff wurde als das follikelstimulierende Hormon (FSH) der andere als das die interstitiellen Zellen stimulierende Hormon (ICSH), beziehungsweise luteinisierende Hormon (LH) erkannt (36).

E v a n s, S i m p s o n, L y o n s und T u r p e i n e n konnten 1941 ein drittes Hormon aus dem HVL extrahieren,

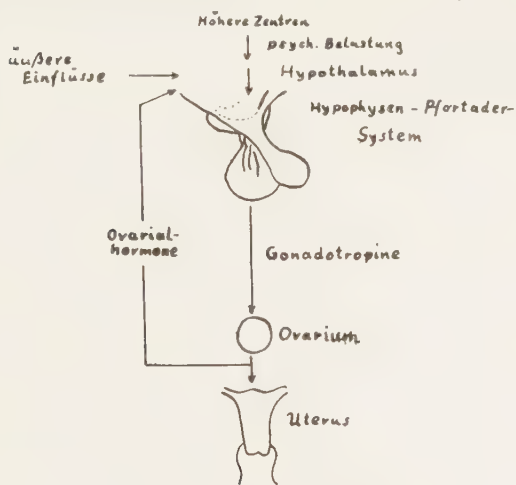
das lactogene und luteotrope Hormon (LTH) welches ebenfalls gonadotrope Wirkung hat. Auf Grund histochemischer Untersuchungen an der Ratte nahmen P u r v e s und G r i e s - b a c h an, dass das FSH von den basophilen, das ICSH jedoch von den eosinophilen Zellen des HVL gebildet wird (85). A r o n hingegen vermutet, dass die verschiedene histologische Färbbarkeit nur auf verschiedenem Funktionszustand der selben Zellen beruht (8). L a d m a n und B a r n e t t machten diejenigen Zellen im HVL welche sich mit der PAS - Reaktion darstellen, für die Produktion von FSH und LH verantwortlich (60). Das Ausmass dieser Reaktion wiederum läuft mit der Sekretion gonadotroper Substanzen parallel. Das LTH nun soll in den Zellen der Hypophyse gebildet werden (88). Bereits 1940 gelang es F r a e n k e l - C o n r a t und Mitarbeitern (36) hochgereinigte LH Präparate herzustellen, FSH Präparate konnten erst 1949 einigermaßen rein gewonnen werden (62). Den zur Zeit vorliegenden Analysen gemäss, handelt es sich beim ICSH und beim FSH um gut wasserlösliche Glykoproteide (63), mit einem sowohl qualitativ als auch quantitativ wechselndem Bestandteil an Kohlenhydraten (3), wobei das Molekulargewicht des aktiven Gonadotropinkörpers tausend oder weniger beträgt (38). Das LTH ist ein einfaches, kaum wasserlösliches Protein (79). Ob FSH und LH getrennt oder gemeinsam im Blut kreisen, konnte noch nicht entschieden werden. Durch papierelektrophoretische Spaltung konnten S c h n e i d e r und F r a h m (90) im Gonado-

tropinkomplex drei verschiedene, jedoch biologisch nicht völlig voneinander getrennt wirkende Komponenten lokalisieren. Da die vollkommene Trennung von FSH und LH bisher nicht gelungen ist (64,86,54) und bis heute lediglich das LH aus Tierhypophyse durch wiederholte papierchromatographische Trennung von FSH fast frei gewonnen werden konnte (92,32) zieht J o h n s o n in Betracht, dass die Gonadotropine nur als gonadotrope Aktivitäten an einen gemeinsamen Eiweisskörper gekoppelt sind und dass die Aufschlüsselung in FSH und LH lediglich ein Kunstprodukt ist (54). S e g a l o f f (91) findet sogar FSH und LH Aktivitäten in einem einzigen Molekül zusammengefasst.

II. Gonadotropinsekretion und deren Regulierung.

Die Hypophyse ist makroskopisch mit dem Hypothalamus durch den Hypophysenstiel verbunden. Während der Hypophysenhinterlappen, die Neurohypophyse nur Stapel- und Abgabeorgan von, im Hypothalamus gebildeten Wirkstoffen ist (B a r g m a n n 11), hat der Vorderlappen, die Adenohypophyse die Fähigkeit selbst Hormone zu produzieren, wenngleich auch diese Produktion von Impulsen aus dem Zwischenhirn abhängig ist (O b e r 79). M a r k e e und Mitarbeiter nahmen 1946 an, dass eine Elektrostimulation des Zwischenhirns über einen vaskulären Weg, die sogenannten Portalgefäße, wirksam wird (71). Experimente mit elektrischer Zerstörung verschiedener Regionen des Hypothalamus haben die Bedeutung dieser Gebiete für die Kontrolle der gonadotropen Sekretion durch die Hypophyse gezeigt (30,48,18). F l e r k o,

S z e n t a g o t h a i (35), L i s k (65), D a v i d -
s o n und S a w y e r (28) sowie H o h l w e g und
D a u m e (49) konnten durch Implantation von Ovar-
geweben, von kristallinem Ostradiol und Testosteron sowie
von Dienoestroldiacetat in genau beschriebene Gebiete
des Zwischenhirns die Sexualfunktion bei Tieren entscheidend
stören. Sie konnten somit beweisen, dass im Basalteil des



vorderen Hypo-
thalamus Zentren
lokalisiert sind,
welche die Sekre-
tionen von Gonado-
tropinen beein-
flussen können.
Nervöse Elemente
in diesem Gebiet
werden von der
Höhe des Sexual-
hormonspiegels
erregt und bestim-
men ihrerseits

Regelung der Gonadotropinsekretion
nach Harris, Arch.Gyn. 183(1953)35.

wieder die Sekretion von Gonadotropinen.

Die funktionelle Verbindung zwischen Hypothalamus und
Adenohypophyse wird von Stoffen, wahrscheinlich Poly-
peptiden, welche in den Extrakten der *Eminentia mediana*
des Hypothalamus nachgewiesen wurden, hergestellt.

Die Gültigkeit der, für Laboratoriumstiere nach-

gewiesenen Tatsachen, wurden experimentell für den Menschen von P r u n t y und Mitarbeitern (84) und später von B u c h h o l z (22) bestätigt. Er konnte, nach Gaben von 2,5 mg/die Oestradiolbenzoat an kastrierten Frauen eine etwa 50 %ige Hemmung der Gonadotropinausscheidung feststellen.

Neben diesen, auf ausschliesslich hormoneller Basis beruhenden Rückkopplungsmechanismen zwischen Ovar und Hypophyse, scheinen auch noch nervöse Reflexe zu existieren.

So hat Westmann (105) auf Grund von tierexperimentellen Untersuchungen ein, die Hypophysenfunktion beeinflussendes cortico-diencephales Reflexsystem, sowie ein diencephalo-hypophysäres, humorales System angenommen. B i c k e n b a c h, D ö r i n g und U h l e n h o f f (13) konnten durch Rückenmarksdurchtrennungen bei Ratten eine nervöse Beeinflussung der Ovarienfunktion nachweisen. Beim Menschen wird eine derartige Abhängigkeit bei Querschnittsläsionen nicht beobachtet (106), jedoch konnten B i c k e n b a c h und Mitarbeiter beweisen, dass auch beim Menschen ein Reflexsystem wirksam ist, als sie nach Cervixreizungen bei gesunden, geschlechtsreifen Frauen eine Ovulation vorverlegen und somit die Abhängigkeit der Hypophysenfunktion von Afferenzen nachweisen konnten (14).

III. Biologische Wirkungen.

Die biologische Wirkung der Gonadotropine konnt., im Gegensatz zur chemischen Struktur verhältnismässig gut geklärt

werden. PH. E. S m i t h (95) stellte 1927 fest, dass die Gonadotropine unabhängig vom Geschlecht wirksam sind. Sie üben einen unmittelbar stimulierenden Einfluss auf die Gonaden aus indem sie einerseits, beim weiblichen Individuum, die Eireifung bewirken (93), andererseits die Bildung und Abgabe der Sexualhormone, die in den Gonaden produziert werden, regeln, und somit die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bestimmen. Z o n d e k formulierte bereits 1927 "die Gonadotropine sind der Motor der Geschlechtsfunktion" (107).

In Untersuchungen von L i und Mitarbeitern (62) zeigte das FSH bei der hypophysektomierten weiblichen Ratte erst bei fortgeschrittener Follikelbildung, also erst beim Tertiärfollikel eine Wirkung. Die Follikelhöhle soll ohne Einfluss des HVL entstehen (79). FSH fördert allerdings ein weiteres Wachstum des Tertiärfollikels. Die Zugabe von ICSH (in Form von HCG) führte zu einer ausgiebigen Follikelentwicklung und zu nachweisbarem vaginalen Oestrus, als Zeichen einer Oestrogenproduktion - einer Hormonproduktion der Ovarien. Die Stimulierung der Oestrogenbildung durch FSH allein wird heute bezweifelt (4).

Das ICSH stimuliert bei Beiden Geschlechtern die interstiellen Zellen der Gonaden und fördert die Bildung der spezifischen Geschlechtshormone. Ausserdem erfolgt unter seinem Einfluss der Follikelsprung - die Ovulation.

B e r s i n (12) diskutiert allerdings hierbei eine Mitwirkung des FSH und sieht ein gewisses Konzentrationsver-

hältnis von FSH/ICSH als die, den Follikelsprung auslösende, Ursache an. Die den Follikel auskleidende Granulозzellschicht wandelt sich unter dem Einfluss von ICSH in das Corpus Luteum um, wo daraufhin unter der Wirkung von FSH und ICSH die Produktion von Oestrogenen und Progesteron erfolgt. Bei der Ratte ist zur Progesteronbildung LTH wahrscheinlich notwendig (79). Beim Menschen ist eine LTH Ausscheidung im Harn nach dem Follikelsprung festzustellen (25). Es wird vermutet, dass durch das Zusammenwirken von ICSH und LTH das Progesteron im Corpus Luteum gebildet wird (4).

Die Ovulation sowie das ganze zyclische Geschehen am Ovarium ist die unmittelbare Folge von Konzentrationsänderungen der gonadotropen Hormone, des FSH, LH und LTH (13,56).

B. Die Amenorrhoe

I. Begriffserklärung.

Zwischenhirn, Hypophyse, Ovar und Uterus sind Teile eines zusammengehörigen Systems. Wenn eines der genannten Organe ausfällt und der Ablauf der Reaktion unterbrochen wird, kann das auffallendste Ereignis der Kette, die mensuelle Blutung nicht eintreten. Wenn bei einer Frau die Regelblutung nie eingetreten ist, spricht man von einer primären Amenorrhoe, wenn die mensuelle Blutung ohne Schwangerschaft und ohne Lactation länger als 4 Monate, bei nachgewiesenem früheren Zyklus ausbleibt, liegt eine sekundäre Amenorrhoe vor (79).

II. Uterin bedingte Amenorrhoe.

Bei der uterin bedingten Amenorrhoe fehlt eine reagierende Schleimhaut. Sie wurde entweder, nach einer Endometritis tuberculosa (46,47), einer ungünstig verlaufenden Abrasio post abortum, mit folgender unspezifischer Entzündung (58), durch Narbengewebe ersetzt, oder die vorhandene Uterusschleimhaut reagiert nicht auf die von den Ovarien ausgeschiedenen Sexualhormone mit einer Blutung (83,106). Die Uterusschleimhaut ist lediglich als passives Erfolgsorgan aufzufassen, welches nicht in das hormonale Geschehen eingreift. Bei der rein uterin bedingten Amenorrhoe weisen also die einzelnen Hormon-Fraktionen normale Werte auf, die Gonadotropinsekretion der Hypophyse ist normal, die Ovarien sprechen gut auf die stimulierenden Hormone an und regeln ihrerseits durch Sexualhormonbildung die Produktion der Hypophyse..

III. Ovariell bedingte Amenorrhoe.

Das Verhältnis der Hormonfraktionen ist gestört, wenn die Ansprechbarkeit der Ovarien auf die Gonadotropine vermindert oder ganz aufgehoben ist. Als Modellfall hierzu gilt die physiologische Unterfunktion der Eierstöcke bei der alternen Frau im Klimakterium. Man stellt sich vor, dass hierbei die reaktionsfähige Substanz verschwindet, dass der Follikelapparat verbraucht ist (80). Mit der generativen Ovarialfunktion erlischt auch die Produktion der Sexualhormone,

die Rückkopplung zur Hypophyse wird aufgehoben, eine verstärkte Ausschüttung von gonadotropen Wirkstoffen μ . von thyreotropem Hormon ist die Folge (16). Die selben hormonalen Verhältnisse sind bei der pathologischen ovariellen Amenorrhoe nachzuweisen. Hier wiesen J. B r o w n, K e l l a r und M a t t h e w (20) Gesamtoestrogenausscheidungen von weniger als 10 μ /24 Std. nach. Diese mangelhafte Leistung der Ovarien kann bedingt sein durch eine verminderte Reaktionsbereitschaft, durch frühzeitige Erschöpfung des Follikelapparates, durch eine Zerstörung des Keimepithels. Dabei erfolgen offenbar so geringe Schwankungen in der Hormonsekretion, dass zwar anatomische Schleimhautveränderungen eintreten, die Blutung aber ausbleibt (10054).

Bei einer sekundären Amenorrhoe als Folge eines frühzeitigen Verlustes der Follikelentwicklungsfähigkeit nehmen die Ovarien anatomisch das Aussehen eines nicht funktionierenden Organes an, wie man es bei der Greisin sieht (80).

Krankheiten die das Ovarialgewebe vermindern oder in seiner Funktion beeinträchtigen, lassen die endokrinen Leistungen so lange unbeeinflusst, als die Menge des funktionsfähigen Eierstockgewebes nicht eine kritische Grenze unterschreitet (80). Bei polycystischen Ovarien kann man diese lokale Beschränkung verfolgen. Sie entwickeln sich langsam, durch Auftreten zuerst einzelner, später multipler Retentionszysten, dann folgt eine Luteinisierung der Theka ohne Ovulation, schliesslich treten Lymphstauungen mit folgender Fibrinisierung und Sklerosierung auf. Bei Entzündungen am Eierstock

kann die Beeinträchtigung der ovariellen Funktion ebenfalls zu einer Amenorrhoe führen (46).

IV. Hypophysär bedingte Amenorrhoe.

Manchmal lässt sich die Ursache der Zyklusstörung im Hypophysenvorderlappen lokalisieren, besonders nach dicht aufeinanderfolgenden Geburten. Dabei erfolgt die Rückbildung des in der Schwangerschaft hochgradig vermehrten und veränderten Hypophysengewebes (81) so überstürzt, dass ausgedehnte ischämische Nekrosen (80) auftreten und somit die Menge des reaktionsfähigen Hypophysengewebes stark reduziert wird. Auch nach schweren Infektionskrankheiten wurden solche Nekrosen beschrieben (104). Hierher gehören auch die Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens die durch arterielle Embolien, durch Lues und Tuberkulose bedingt sind. Hirntumoren und Craniopharyngeome sowie andere Geschwülste können sekundär durch Druckwirkung die Hypophysenvorderlappenfunktion zum Erliegen bringen (104). Es ist leicht verständlich, dass die Gonadotropinausscheidung in solchen Fällen erniedrigt ist, ja dass bisweilen kein Gonadotropin mehr nachgewiesen werden kann (6).

V. Diencephale Amenorrhoeen.

Amenorrhoeen im Zusammenhang mit Schädeltraumen, Geschwülsten und entzündlichen Erkrankungen des Cerebrum haben eine diencephale Genese (50,98,103). Blutungsstörungen ohne erkenn-

bare anatomische zentrale Veränderungen werden als diencephal - hypophysäre Dysfunktion aufgefasst (73). Hierbei können die von S c h e l l o n g angegebenen Zwischenhirnsymptome auftreten. Diese Erscheinungen leiten über zu den zahlreichen psychisch bedingten Amenorrhoeen deren Ursache bei der geistig gesunden Frau in ungünstigen Umweltsbedingungen zu suchen ist. Bei Geisteskrankheiten wie Schizophrenie und manisch depressivem Irresein werden in einem Drittel der Fälle Amenorrhoeen beobachtet, ebenfalls bei hysterischen Zuständen, zu denen auch die eingebildete Schwangerschaft zu rechnen ist.(101). K. T i e t z e unterscheidet eine Gruppe der sporadischen Amenorrhoeen von einer der kollektiven. Die eine beruht auf einer Organminderwertigkeit, die andere auf einer im Grunde physiologischen Verhaltensweise (102). Diese letztere Gruppe wird demnach als eine, unter bestimmten Voraussetzungen - Flucht (72) Krieg (78) Ghetto (99) Gefängnis (99) usw. sinngemäße, Reaktion betrachtet.

S t i e v e beobachtete bei lang inhaftierten, stark geängstigten Frauen eine Rückbildung der Ovarien bis auf das Stadium der Primärfollikel. Die Eierstöcke glichen oft nach einiger Zeit denen einer Matrone (99). Von den angeführten Autoren wird die Neuroregulation als die allein Dominierende in den Vordergrund gestellt, doch kann auch z.B. eine mangelhafte Eiweisszufuhr Zyklusstörungen verursachen (15,47).

C. Behandlung der Amenorrhoe mit Gonadotropinen.

A s c h h e i m und Z o n d e k (9) sowie M u r a t a und A d a c h i (77) entdeckten 1927, dass im menschlichen Schwangerenarn Stoffe vorhanden sind, die wie die Gonadotropine des HVL wirken (heute als human choriongonadotropin - HCG bezeichnet). Z o n d e k wies 1930 eine weitere gonadotrope Substanz im Blutserum trächtiger Stuten die als PMS bezeichnet wird, nach. Seit 1930 versuchten viele Autoren (24,57,93) Zyklusstörungen mit diesen gonadotropen Stoffen zu behandeln. D a v i s und K o f f (29) konnten erstmals über Ovulationen nach einer derartigen Gonadotropinbehandlung berichten. H a m b l e n (39,40) war der erste, welcher PMS in Kombination mit HCG zur Therapie vorschlug. Dieses Verfahren wurde von der Mehrzahl der Autoren seither als das Mittel der Wahl verwendet (87).

Die Stimulation der Ovarien mit Hilfe von HMG wurde erstmalig von L u n e n f e l d beschrieben (69). HMG beinhaltet einen relativ hohen Anteil von FSH (68). Durch die Kombination von FSH mit HCG kann die stimulierende Wirkung auf die Ovarien potenziert werden (89). So konnten R o s e m b e r g und Mitarbeiter bei ausschliesslicher Anwendung von HMG keine Stimulierung der Ovarien erzielen, nach kombinierten HMG - HCG Kuren wurden jedoch sichere Zeichen für Ovulationen festgestellt (89). L u n e n f e l d und Mitarbeiter konnten über mehrere Schwangerschaften nach HMG - HCG Kuren berichten (69).

Die erfolgreiche Anwendung von tierischen Hypophysenextrakten wurde von J o n e s und Mitarbeitern (53) sowie von D a u m e und D ö r n e r (27) beschrieben.

G e m z e l l, D i c z f a l u s y und T i l l i n g e n (110) schlugen 1958 vor, menschliche Hypophysengonadotropine bei der Behandlung von Patientinnen mit Amenorrhoeen zu verwenden. Es gelang ihnen aus menschlichen Hypophysen einen Extrakt zu eliminieren, HPFSH (human pituitary FSH) welcher hauptsächlich FSH-Wirkung hat. Zeichen für Ovulationen und vereinzelt auch Schwangerschaften wurden nach kombinierter Behandlung mit HPFSH und HCG beobachtet. A p o s t o l a - k i s, B e t t e n d o r f und V o i g t (6) konnten nach ausschliesslicher HHG Medikation Ovulationen auslösen. Inzwischen ist unter dieser Therapie eine hypophysektomierte Patientin schwanger geworden.

D. Die Gonadotropinausscheidung bei sekundärer Amenorrhoe.

Mit Hilfe der Bestimmung von Oestrogen- und Progesteronausscheidungsprodukten kann eine Beurteilung der Ovarialfunktion erfolgen. Indirekte Rückschlüsse auf die Ovarialtätigkeit erlauben auch jene Tests, welche die Sexualhormonwirkung an den Erfolgsorganen Endometrium, Vaginalepithel und Temperaturzentrum berücksichtigen (56).

Die Beurteilung der Ovarialfunktion hat jedoch bei Amenorrhoeen nur einen begrenzten Wert, da damit keine sichere Aussage

über das übergeordnete, die Aktivität der Ovarien bestimmende, Hypothalamus - Hypophysensystem gemacht werden kann.

Während nun die Aktivität dieses Zentrums im normalen Zyklus recht gut geklärt wurde (55,22,67,70), liegen bisher bezüglich des Verhaltens der Gonadotropinausscheidung bei Amenorrhoeen nur wenige exakte und vergleichbare Ergebnisse vor.

So bestimmte P. S. B r o w n die Grenzen der normalen Ausscheidung mit 10 bis 60 HMG 20A Einheiten/24 Std. (21).

J o h n s e n berichtete, dass die Schwankungsbreite der Gonadotropinausscheidung bei der normal menstruierenden Frau zwischen 3 und 60 MUE, also zwischen 2 und 40 HMG 20A Einheiten/24 Std. (1,5 Mäuseuteruseinheiten entsprechen nach J o h n s e n 1 mg HMG 20A) liegt.

Man kann die Werte, welche höher als die oben angegebenen Maximalausscheidungen im Zyklus liegen als hypergonadotrop, diejenigen welche den Mindestwert nicht erreichen als hypogonadotrop bezeichnen.

Die Kombination zwischen der Höhe der Gonadotropin - und der Oestrogenausscheidung erlaubt eine ätiologische Klärung der Amenorrhoe (Aldea und Mitarbeiter 1, Husslein 51)

II. S p e z i e l l e r T e i l.

A. Bestimmung der Gonadotropinausscheidung im Harn.

Die vom normalen weiblichen Organismus ausserhalb der Schwangerschaft ausgeschiedenen Gonadotropine gelten allgemein als aus der Hypophyse stammend. Die chemische Identität mit den gonadotropen Wirkstoffen die aus dem HVL extrahiert werden können, wurde allerdings noch nicht nachgewiesen und auch eine vollkommene Identität ihrer biologischen Wirkungen besteht nicht (4). In neuerer Zeit wurden viele Versuche unternommen, um die noch dominierende biologische Testung mit all ihren Nachteilen durch eine exakte chemische Bestimmung zu ersetzen. Dabei bediente man sich vorwiegend papierelektrophoretischer, polarographischer, colorimetrischer und chemisch analytischer Methoden (66), diese konnten sich bisher jedoch praktisch noch nicht durchsetzen. Bei der biologischen Testierung wird die Wirkung eines bekannten Hormonstandarts, mit der eines qualitativ gleichwertigen, jedoch quantitativ unbekannten Stoffes auf gewisse Testorgane verglichen (19). Da der Harngonadotropinkomplex ausserhalb der Schwangerschaft verschiedene Anteile von FSH und ICSH aufweist (41), bereitete die Wahl eines Standarts lange Zeit gewisse Schwierigkeiten. 1955 jedoch einigten sich mehrere europäische Laboratorien auf die Anerkennung des Präparates HMG 20 A der Firma Organon (Newhouse, Scotland) als Standardpräparat für die hypophysären Gonadotropine

aus menschlichem Harn (4).

Von den gebräuchlichsten biologischen Gonadotropinbestimmungen, welche quantitativ für klinische Fragestellungen aussagekräftig und über ein Standardpräparat vergleichbar sind (2), wird an der I. Universitätsfrauenklinik in München die Methode nach L o r a i n e und B r o w n (66) seit mehreren Jahren bevorzugt. Als Versuchstiere werden dabei nach L e v i n und T y n d a l e (61) infantile, weibliche Mäuse mit einem Gewicht von 8 - 10 g benützt. Die guten Ergebnisse dieses Testes wurden neuerdings bestätigt (2), wenn auch keine Spezifität für die FSH oder ICSH - Fraktion besteht. Erfasst wird vielmehr der Gesamtgonadotropinkomplex bestehend aus FSH und ICSH (31). Damit die durch statistische Auswertung nach B o r t h, D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s (19) gewonnenen Ergebnisse mit den Untersuchungen anderer Autoren verglichen werden können, wurde ein HMG-Hausstandard hergestellt und seine Aktivität auf den Standard HMG 20 A bezogen. Bei jeder Testierung erfolgte ein Parallelversuch mit dem Hausstandard.

Anreicherung der Harngonadotropine mit der Kaolin-Aceton-Methode nach L o r a i n e und B r o w n.

1. Adsorption der Hormone an Kaolin.

Der zu bestimmende Urin wird mit HCL auf pH 4,0 eingestellt, Nach Zugabe von 10 g Bolus alba + 50 ccm aqua dest. auf 1000 ccm Urin und erneuter Kontrolle des pH-Wertes erfolgt 45 Minuten lang eine Verarbeitung dieser Kaolin-Urinsuspension in einer Schüttelmaschine. Daraufhin wird die Suspension

zentrifugiert und der Überstand abgegossen.

2. Elution der Hormone aus der Kaolin-Suspension.

Der erhaltene Rückstand wird mit 25 ccm aqua dest. suspendiert und mit NaOH auf pH 11,3 eingestellt. Die Flüssigkeit bleibt nun 20 Minuten lang stehen. Nach erneutem Zentrifugieren wird der Kaolinrückstand verworfen und die überstehende Flüssigkeit mit HCL auf pH 5,0 justiert.

3. Präzipitation der Hormone mit Aceton.

Die 5 fache Menge Aceton wird auf die Flüssigkeit gegeben. Diese Mischung kommt nun zum Absetzen des Präzipitats für eine halbe Stunde in den Kühlschrank. Anschliessend wird wiederum zentrifugiert. Das Präzipitat wird mit absolutem Alkohol gewaschen und erneut zentrifugiert. Nach nochmaligen Waschen mit Äther wird wiederum zentrifugiert. Der Extrakt kommt zur Aufbewahrung in einen Exsiccator über Calciumchlorid,

Reinigung des Extraktes mit der Tricalciumphosphatmethode nach L o r a i n e und B r o w n.

Da der nach L o r a i n e und B r o w n hergestellte Extrakt mit niedriger Aktivität wegen der erforderlichen grossen Injektionsmenge oft toxisch auf die Testtiere wirkt, muss nach der Anreicherung eine Reinigung angeschlossen werden. Es wurde die von B u t t und C r o o k e (23) angegebene, von L o r a i n e und B r o w n modifizierte Tricalciumphosphatmethode angewendet.

Das getrocknete Pulver löst man in 20 ccm aqua dest. pro g Trockensubstanz und stellt die Suspension auf pH 8,3 ein.

Dann wird die Suspension 20 Minuten lang gerührt und anschliessend zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird aufbewahrt, der Rückstand mit 5 ccm aqua dest. erneut 20 Minuten lang extrahiert. Nach nochmaligem zentrifugieren erfolgt die Vereinigung der überstehenden Flüssigkeit mit der ersten.

Nun gibt man 4 ccm Tricalciumphosphat-Suspension auf 25 ccm der Flüssigkeit zu und stellt auf pH 8,3 ein. Die Suspension wird 15 Minuten lang gerührt, anschliessend zentrifugiert, dann der Rückstand verworfen, die überstehende Lösung auf pH 5,0 eingestellt und nun das 5 fache Volumen Aceton hinzugegeben. Das Präzipitat bleibt eine halbe Stunde im Eisschrank stehen. Nach dem anschliessenden Zentrifugieren befinden sich die Gonadotropine im Rückstand. Dieser wird mit Alkohol und Äther gewaschen und der gereinigte Extrakt im Exsiccator über Calciumchlorid aufbewahrt.

Biologische Testierung nach L e v i n und T y n d a l e.

Das getrocknete Pulver wird in logarithmisch steigenden Dosen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Pro Dosis wird eine Gruppe von vier 8 - 10 g schweren infantilen weiblichen Mäusen eines Inzuchtstammes angesetzt und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen der gelöste Extrakt injiziert. Am 4. Tag werden die Tiere getötet, der Uterus wird herauspräpariert und gewogen.

Statische Auswertung nach B o r t h, D i c z f a l u s y
und H e i n r i c h s.

Das Prinzip besteht nach B o r t h, D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s darin, aus den beobachteten Wirkungen die Wirkungsgeraden, die jeweils durch zwei nebeneinander liegende Ergebnisse festgelegt sind, zu konstruieren und ihren Abstand festzustellen. Die Zuverlässigkeit des erhaltenen Resultates hängt ab vom Ausfall der Gültigkeitskriterien - bestehend aus einer Prüfung der Regression = Steigung der Wirkungsgeraden, der Parallelität der Wirkungsgeraden, der Linearität der Wirkungen (19), der Wirkungsgleichheit von Standardpräparat und unbekanntem Präparat - sowie von den Präzisionsmassen. Das Präzisionsmass = Präzision einer Bestimmung, ist ersichtlich aus den Differenzen der Wirkungen gleicher Dosen bei verschiedenen Tieren. Die Genauigkeit des Resultates wird schliesslich in Form der Vertrauensgrenzen angegeben.

Für den Wert des Ergebnisses gilt: die ermittelte Aktivität ist die bestmögliche Schätzung; die Bestimmung war um so präziser, je näher die Vertrauensgrenzen beieinander liegen. Es muss jedoch bei klinischen Routinebestimmungen oft ein Kompromiss zwischen erstrebter wissenschaftlicher Exaktheit und verfügbarem Material gefunden werden. Dabei können auch bei geringerer Präzision (19), unter Umständen noch befriedigenden Antworten auf klinische Fragestellungen gegeben werden.

B. Ergebnisse.

Das Patientengut umfasste 21 Frauen, die von Februar 1962 bis November 1962 in der I. Universitäts-Frauenklinik in stationärer oder ambulanter Behandlung standen. Es handelte sich in 20 Fällen um eine sekundäre, in einem Fall um eine primäre Amenorrhoe. Die Ätiologie war nur teilweise bekannt. Zur Messung der Gonadotropinausscheidung musste vor Behandlungsbeginn die in 48 Stunden anfallende Urinmenge gesammelt werden. Das Ergebnis der Bestimmung wurde in HMG 20A Einheiten/24 Std. angegeben. Bei einigen Frauen wurden wiederholte Bestimmungen durchgeführt.

Die Gonadotropinausscheidung erlaubte unter Berücksichtigung der Anamnese, des klinischen Befundes, der Endometriumhistologie, sowie der C 17 - Ketosteroide eine nähere ätiologische Klärung der Amenorrhoe.

Kasuistik (siehe Tabelle I).

Nr. 1) R. Rei., 32 Jahre alt. Menarche im 14. Lebensjahr. Regelmässiger 28-tägiger Zyklus bis zum 26. Lebensjahr. Seit dieser Zeit Amenorrhoe.

Gynäkologischer Befund unauffällig.

Die Gonadotropinausscheidung wurde 3 mal bestimmt. Die Werte betrugen am:

4. und 5.2.1962 4,0 (3,5 - 4,5) HMG 20A Einheiten/24 Std.,

6.3.1962 2,3 (2,0 - 2,7) HMG 20A Einheiten/24 Std.

7. und 8.11.1962 1,0 HMG 20A Einheiten/24 Std.

Bei 4 Kuren mit HMG und HCG wurden jeweils sichere Zeichen für die Stimulierung der Ovarien festgestellt.

Nr. 2) A. Le., 22 Jahre alt. Menarche im 12. Lebensjahr. Zyklus anfangs regelmässig, 28 tägig. Seit dem 19. Lebensjahr Amenorrhoe mit anfallsartigen Bewusstseinsstörungen; während eines Klinikaufenthaltes psychische Störungen. Gynäkologische Untersuchung: etwas hypoplastische Corpus Uteri, linkes Ovarium etwas vergrössert.

Die Gonadotropinausscheidung lag am 22. und 23.2.1962 mit 3,2 (2,9 - 3,6) HMG 20A Einheiten/24 Std. an der unteren Grenze der Norm.

Unter einer Behandlung mit HMG - HCG konnte kein Anstieg der Basaltemperatur, jedoch eine menstruationsähnliche Blutung festgestellt werden.

Nr. 3) M. Ri., 28 Jahre alt. Menarche im 14. Lebensjahr. Zyklus regelmässig, 28-tägig, 10 Jahre lang. Seit 12 Monaten Amenorrhoe.

Gynäkologische Untersuchung: verkürzte Vagina, geringgradig verkleinerter Uterus und palpatorisch normale Ovarien.

Die Gonadotropinausscheidung war am 28. und 29.2.1962 mit 94,2 (64 - 198), am 11. und 12.3.1962 mit 83,0 (58 - 123) HMG 20A Einheiten/24 Std. deutlich erhöht.

Dieses Untersuchungsergebnis wurde durch den erfolglosen Verlauf von zwei Behandlungen mit HMG - HCG bestätigt.

Nr. 4) M. Da., 24 Jahre alt. Menarche im 13. Lebensjahr. Periodische Blutungen stets unregelmässig, in einem Zeit-

raum von 28 - 40 Tagen. Letzte Menstruation vor 1 Jahr.

Seit 10 Jahren stets zunehmende Behaarung an Kinn, Brust, Armen und Beinen. Stimmlage und Libido normal.

Gynäkologischer Befund normal.

C 17 - Ketosteroidausscheidung: 18,9 und 25,6 mg/24 Std.

Die Harngonadotropine waren am 7. und 8.4.1962 mit 6,25 (5,3 - 7,2) HMG 20A Einheiten/24 Std. im Bereich der Norm.

Bei zwei HMG - HCG Kuren konnten jeweils Ovulationen induziert werden.

Nr. 5) H. Ma., 37 Jahre alt. Menarche im 13. Lebensjahr.

Zyklus 17 Jahre lang mit jeweils mehrmonatigen Intervallen.

Seit 7 Jahren Amenorrhoe.

Gynäkologische Untersuchung: Vergrößerung des linken Ovariums.

Die Gonadotropinausscheidung wurde 4 mal bestimmt. Die Werte betrugen am 12.4.1962 3,9 (3,5 - 4,4) HMG 20A Einheiten/24 Std., am 15. und 16.5.1962 4,4 (4,0 - 4,9) HMG 20A Einheiten/24 Std., am 10. und 11.6.1962 4,8 (4,2 - 5,6) HMG 20A Einheiten/24 Std. und am 16.7.1962 5,0 (4,3 - 5,7) HMG 20A Einheiten/24 Std.

Sie befanden sich also im Bereich der Norm.

Bei einer Behandlung mit HMG - HCG Anstieg der Basaltemperatur, Blutung aus funktionslosem Endometrium, bei erneuter Behandlung Überstimulierungserscheinungen am linken Ovar.

Nr. 6) U. Ga., 22 Jahre alt. Menarche im 14. Lebensjahr.

28-tägiger Zyklus regelmässig. Letzte spontane Blutung mit 18 Jahren.

Gynäkologischer Befund unauffällig, Uterus etwas klein.

Die Gonadotropinausscheidung wurde 3 mal bestimmt. Sie war

am 1. und 2.5.1962 mit 14,2 (12,5 - 16,0) HMG 20A Einheiten/24 Std. normal, am 19. und 20.6.1962 mit 3 (2,7 - 3,4) HMG 20A Einheiten/24 Std. erniedrigt und im Herbst 1962 mit 14,7 (12 - 17) HMG 20A Einheiten/24 Std. wiederum normal. Die Gonadotropinbehandlung führte bei der Patientin zu keinem Erfolg.

Nr. 7) H. Ka., 31 Jahre alt. Menarche im 17. Lebensjahr. Zyklus regelmässig 28-tägig, 4 Jahre lang, weitere 4 Jahre unregelmässig und seitdem Amenorrhoe.

C 17 - Ketosteroidausscheidung bei Dexascherosonkur 10,8 mg/24 Std.

Die Gonadotropinausscheidung war am 15. und 16.5.1962 mit 70,5 HMG 20A Einheiten/24 Std. erhöht.

Bei einer mit Dexascheroson kombinierten Gonadotropinkur konnte keine Ovulation herbeigeführt werden.

Nr.8) L. Str., 35 Jahre alt. Menarche im 13. Lebensjahr. Zyklus über 4 - 5 Jahre regelmässig, 28-tägig. Seit dem 20. Lebensjahr Oligomenorrhoe, Menstruation alle 3 - 4 Monate. Letzte Periode vor 4 Monaten. 1957 normale Geburt.

Gynäkologischer Befund normal.

Die Gonadotropinausscheidung lag am 30. und 31.5.1962 mit 18,4 (16 - 21,3) HMG 20A Einheiten/24 Std. noch im Bereich der Norm.

Bei einer HMG - HCG Kur wurde kein Anstieg der Basaltemperatur, jedoch eine Blutung erzielt.

Nr. 9) A. Jä., 29 Jahre alt. Menarche im 13. Lebensjahr. Zyklus stets unregelmässig; 30 - 50 Tage. Letzte Periode vor 5 Wochen.

C 17 - Ketosteroidausscheidung 14,5 mg/24 Std, obere Grenze der Norm,

Gynäkologischer Befund normal.

Die Gonadotropinausscheidung vom 20. und 21.6.1962 lag mit 8,4 (7,4 - 9,5) HMG 20 A Einheiten/24 Std. ebenfalls im Bereich der Norm.

Durch eine Gonadotropinkur konnte eine fragliche CLH - Phase mit Blutung induziert werden, die hypertherme Phase war mit einer Dauer von 6 Tagen äusserst kurz.

Nr. 10) E. St., 27 Jahre alt. Menarche im 17. Lebensjahr. Seit einer zweiten Menstruation Amenorrhoe.

Mit 20 Jahren angeblich Vergewaltigung, anschliessend 3 Tage bewusstlos.

Gynäkologische Untersuchung: Uterus sehr klein, die Ovarien nicht sicher zu tasten.

Die Gonadotropinbestimmung vom 12. und 13.7.1962 ergab mit 142 (93 - 171) HMG 20A Einheiten/24 Std. einen sehr hohen Wert.

Eine Gonadotropinkur verlief erfolglos.

Nr. 11) A. Ost., 21 Jahre alt. Menarche im 15. Lebensjahr. Zyklus stets unregelmässig, 4 - 6 Monate. Letzte Periode vor 1 Monat.

Gynäkologische Untersuchung: normaler Tastbefund.

Die Gonadotropinausscheidung war am 14. und 15.7.1962 14,7 (12,4 - 17,0) HMG 20A Einheiten/24 Std. und am 24. und 25.10.1962 12,2 (9,3 - 15,0) HMG 20A Einheiten/24 Std. im Bereich der Norm.

Bei einer HMG - HCG Kur wurde eine Blutung ohne Basaltemperaturanstieg festgestellt, der 2. Zyklus nach der Therapie führte zu einer Schwangerschaft.

Nr. 12) A. Ha., 24 Jahre alt. Menarche im 12. Lebensjahr. Zyklus 28-tägig, 10 Jahre lang normal, dann Oligomenorrhoe von 3 - 4 Monaten, seit dem 22. Lebensjahr Amenorrhoe. Gynäkologischer Befund: normal, Ovarien beiderseits geringgradig vergrössert.

Die Gonadotropinausscheidung lag am 18. und 20.7.1962 mit 7,4 (6,3 - 8,6) HMG 20A Einheiten/24 Std. und am 3. und 4.11.1962 mit 4,12 (3,5 - 4,8) HMG 20A Einheiten/24 Std. jeweils im Bereich der Norm.

Bei 3 Gonadotropinkuren wurde keine Reaktion festgestellt.

Nr. 13) K. Na., 21 Jahre alt. Menarche im 16. Lebensjahr. Zyklus 1 Jahr normal, 28-tägig. Ab 17. Lebensjahr Amenorrhoe. Gynäkologische Untersuchung: Portio zierlich, Uterus klein und derb.

Die Gonadotropinausscheidung war am 16. und 17.8.1962 mit 81,8 (52,7 - 108) HMG 20A Einheiten/24 Std. erhöht, also eine hypergonadotrope Amenorrhoe.

Übereinstimmend mit diesem Befund, konnte bei einer Gonadotropinkur kein Erfolg erzielt werden.

Nr. 14) E. Ma., 25 Jahre alt. Primäre Amenorrhoe.

Gynäkologische Untersuchung: lange und enge Vagina, nur daumenendglied grosser Uterus, Mammæ etwas hypoplastisch.

Die Gonadotropinausscheidung war am 23. und 24.8.1962 mit

192 (101 - 298) HMG 20A Einheiten/24 Std. und am 3. und 4.11.1962 mit 68 (45 - 93) HMG 20A Einheiten/24 Std. stark erhöht.

2 Kuren mit HMG - HCG hatten keinerlei Erfolg.

Nr. 15) M. Ha., 25 Jahre alt. Menarche im 14. Lebensjahr. Zyklus seit jeher unregelmässig. Dauer 5 - 8 Wochen. Letzte Periode vor 3 Monaten. 1961 Keilresektion an beiden polyzystischen Ovarien.

Gynäkologischer Befund unauffällig.

Die Gonadotropinausscheidung war am 3. und 4.10.1962 mit 11,2 (6,8 - 18,3) HMG 20A Einheiten/24 Std. im Bereich der Norm.

3 durchgeführte HMG - HCG Kuren zeigten keinen Einfluss auf die Basaltemperatur, wohl aber beginnende Überstimulierungserscheinungen an beiden Ovarien.

Nr. 16) G. Ma., 20 Jahre alt. Menarche im 17. Lebensjahr. Amenorrhoe seit 3 Jahren,

Gynäkologischer Befund normal.

C 17 - Ketosteroidausscheidung 27,4 mg/24 Std.

Gonadotropinausscheidung mit 3,5 HMG 20A Einheiten/24 Std. an unterer Grenze der Norm.

Eine HMG - HCG Kur hatte keinen Erfolg.

Nr. 17) Ch. St., 23 Jahre alt. Menarche im 15. Lebensjahr. Amenorrhoe seit 4 Jahren.

Gynäkologischer Befund normal.

Gonadotropinausscheidung mit 1,2 HMG 20A Einheiten/24 Std.

erniedrigt.

Eine HMG - HCG Kur zeigte klinisch keinen Erfolg, jedoch wurde eine Steigerung der Oestrogenproduktion festgestellt.

Nr. 18) I. Wi., 26 Jahre alt. Menarche im 16. Lebensjahr.

Amenorrhoe seit 3 Jahren.

Gynäkologischer Befund normal.

Gonadotropinausscheidung mit 9,0 HMG 20A Einheiten/24 Std.
im Bereich der Norm.

Durch eine Kur mit HMG - HCG konnte eine Blutung jedoch ohne CLH Phase induziert werden.

Nr. 19) W. Pa., 30 Jahre alt. Menarche mit 14 Jahren. Amenorrhoe seit 5 Jahren.

Gynäkologischer Befund normal.

Die Gonadotropinausscheidung war mit 1,0 HMG 20A Einheiten/
24 Std. erniedrigt.

Eine erste Kur mit HMG - HCG zeigte klinisch keine Erfolge, bei einer zweiten Kur konnte eine CLH Phase mit Blutung erzielt werden.

Nr. 20) H. Bu., 30 Jahre alt. Menarche mit 15 Jahren.

Amenorrhoe seit 2 Jahren.

Gynäkologischer Befund normal.

Die Gonadotropinausscheidung war mit 15,0 HMG 20A Einheiten/
24 Std. im Bereich der Norm.

Bei einer Behandlung mit HMG - HCG wurde eine Ovulation induziert.

Tabelle I. Die Gonadotropinausscheidung bei 20 amenorrhoeischen

Frauen und die Reaktion auf eine HMG (HHG) - HCG Kur.

Nr. Pat.	Alter	Amenorrh. seit	gyn. Befund	Gonadotropin- ausscheidung in HMG 20 A / 24 Std	Therapie Präp. Dosis	Pregnan- diol aus- scheidung in Tg.	Hyperth. Phase in Tg.	Blutgs- dauer in Tg.	Beurteilung	Anmerkungen
1. R. Rel.	31 J.	6 J.	o.B.	4,0 (3,5-4,5)	HMG 800 HCG 6000	Anstieg	9	8	gute Reaktion	
					HMG 800 HCG 2000	Anstieg	10	5	gute Reaktion	
					HMG 800 HCG 6000	Anstieg	0	3	klinisch keine Reaktion	
					HMG 2000 HCG 9000	Anstieg	12	6	gute Reaktion	
					HMG 10000 HCG 20000	Anstieg	10	6	gute Reaktion	
2. A. Le.	22 J.	3 J.	Ut. etw. hypopl.	3,2 (2,9-3,6)	HMG 1000 HCG 7500	Anstieg	0 ?	4	Reaktion	Überstimu- lierung
3. M. Ri.	28 J.	1 J.	o.B.	94,2 (64-198) 83,0 (58-123) 110 (68-210)	HMG 1400 HCG 3500	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
4. M. Da.	24 J.	1 J.	o.B.	6,2 (5,3-7,2)	HMG 1200 HCG 3000	Anstieg	12	6	gute Reaktion	
					HMG 2800 HCG 15000	Anstieg	15	5	gute Reaktion	
5. H. Ma.	37 J.	7 J.	Ovar li. vergr.	3,9 (3,5-4,4) 4,4 (4,0-4,9) 4,8 (4,2-5,6) 5,0 (4,3-5,7)	HMG 1000 HCG 5000	Anstieg	7	4	ungenügende Reaktion	zu kurze hyper- therme Phase Überstimulierung?
					HMG 1200 HCG 7000	kein Anstieg	0	0		Überstimulierung
6. U. Ga.	22 J.	4 J.	o.B.	14,2 (12,5-16) 3,0 (2,7-3,4) 14,7 (12,0-17)	HMG 1200 HCG 3000	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
					HHG 1400 HCG 13500	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	

Nr. Pat.	Alter	Amenorrh. seit	Gyn. Befund	Gonadotropin- ausschcheidung in HMG 20 A/24 Std.	Therapie Phsp. Dosis	Pregnan- diol-Phase scheidg. in Tg.	Hyperth. Phase in Tg.	Blutgs- dauer in Tg.	Beurteilung	Anmerkungen
7. H. Ka.	31 J.	6 J.	o.B.	70,5	HMG 1600 HCG 4000	kein Anstieg	??	0	keine Reaktion	C 17 Keto 10,8mg bei 0,25 mg/die Dexamethason
8. L. St.	35 J.	4 M	o.B.	18,4 (16-21,3)	HMG 2000 HCG 5000	kein Anstieg	0	2	Blutg. ohne CLH-Phase	
9. A. J. H.	29 J.	5 W.	o.B.	8,4 (7,4-9,5)	HMG 2000 HCG 10000	Anstieg	6	4	ungenügende Reaktion	stark verkürzte hypertherme Phase Luteinisierung?
10. E. St.	27 J.	10 J.	Ut. sehr klein	142 (93-171)	HHG 800 HCG 1100	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
11. A. Ost.	21 J.	1 M.	o.B.	14,7 (12,4-17)	HHG 1300 HCG 3000	kein Anstieg	0	6	Blutung o. CLH-Phase	inzwischen Gravidität
12. A. Ha.	24 J.	2 J.	o.B.	7,4 (6,3-8,6)	HHG 1400 HCG 7500	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
					HMG 2000 HCG 5000	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
					HMG 10000 HCG 19500	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
13. K. Na.	21 J.	4 J.	Ut. klein	81,8 (52,7-108)	HMG 2800 HCG 14000	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
14. E. Ma.	25 J.		Ut. sehr klein	192 (101 - 298) 68 (45 - 93)	HMG 1000 HCG 4500	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
					HMG 4200 HCG 10000	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
15. M. Ha.	25 J.	3 M.	o.B.	11,2 (6,8-18,3)	HMG 1600 HCG 8000	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
16. G. Ma.	20 J.	3 J.	o.B.	3,5	HMG 5200 HCG 13000	Anstieg geringer	0	0	schwache Reaktion?	

Nr. Pat.	Alter	Amenorrh. seit	gyn. Befund	Gonadotropin- ausscheidung in HMG 20 A/24 Std.	Therapie Präp. Dosis	Pregnan- diolaus- scheidg. in Tg.	Hyperth. Phase in Tg.	Blutgs- dauer in Tg.	Beurteilung	Anmerkungen
17	C.St.	23 J.	o.B.	1,2	HMG 8000 HCG 24000	kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
18	I.Wi.	26 J.	o.B.	9,0 (7,8-11,2)	HMG 9600 HCG 24000	kein Anstieg	0	11	Blutg ohne CLH-Phase	
19	W.Pa.	30 J.	o.B.	1,0	HMG 8000 HCG 25500	Kein Anstieg	0	0	keine Reaktion	
20	H.Bu.	30 J.	o.B.	15,0(11,2-22,1)	HMG 9000 HCG 18000	Anstieg	12	6	gute Reaktion	

C. Diskussion der Ergebnisse.

Bei der Bestimmung der Gonadotropine des HVL kann auch heute noch nicht auf den Tiertest verzichtet werden.

Die von L o r a i n e und B r o w n entwickelte Methode zur Anreicherung der Harngonadotropine wurde ursprünglich nur zur Untersuchung der Gonadotropinausscheidung klimakterischer Frauen mit hoher Gonadotropinausscheidung angegeben. Messbare biologische Wirkungen am Mäuseuterus wurden hierbei infolge hoher Gonadotropinaktivität bereits mit geringen Extraktmengen erzielt, sodass die Toxizität der Extrakte nicht ins Gewicht fiel. Kinder und Erwachsene in der Geschlechtsreife scheiden weit weniger Gonadotropin/24 h im Harn aus. Deshalb müssen, damit eine messbare Stimulierung des Mäuseuterus erzielt wird, dem Versuchstier höhere Extraktmengen und somit auch ein grösserer Anteil toxischer Begleitstoffe verabreicht werden. Durch die Tricalcium -reinigung können jedoch auch bei geschlechtsreifen Frauen die Gonadotropinausscheidungen bestimmt werden, da durch die weitgehende Eliminierung toxischer Stoffe grössere Extraktmengen pro Tier injiziert werden können. Während nun L o r a i n e und B r o w n (66) mit 5,2 % Tiersterblichkeit bei Dosen über 2 mg Rohextrakt rechnen, starben in den vorliegenden Versuchen bei Dosen über 12 mg gelösten Substrats 12,4 % der Testtiere. Diese Rate konnte jedoch trotz sorgfältiger Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials nicht gesenkt werden. Überdies wurde

bei weiteren rund 10 % der Tiere eine Abnahme des Körpergewichtes während der Versuchszeit festgestellt. In mehreren Kontrollversuchen traten bei den gleichen Präparaten und deren Konzentrationen stets die gleichen toxischen Erscheinungen auf. 63 % der Tiere zeigten keinerlei pathologische Auffälligkeiten.

Da die Gonadotropinausscheidung bei Amenorrhöen sehr unterschiedlich sein kann, war zunächst zur Abschätzung der etwaigen Aktivität ein Vorversuch erforderlich. Im Hauptversuch, zu welchem Gruppen von 4 - 5 Tieren angesetzt wurden, traten in den einzelnen Gruppen Gewichtsschwankungen der Testorgane um teilweise 100 % auf. Manche Extrakte zeigten eine so geringe gonadotrope Wirkung, dass ein eindeutiger Wirksamkeitsunterschied zweier benachbarter Dosen nicht sicher ermittelt werden konnte.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde jedoch trotz dieser Mängel die klinische Fragestellung hinreichend genau beantwortet. Mit Berücksichtigung der Fehlergrenzen konnten zwei Gruppen mit erheblich unterschiedlichen Ausscheidungen festgestellt werden. Die grössere Gruppe (15 Fälle) wies HMG-Werte unter 20 HMG 20A Einheiten/24 Std. auf; davon wurden noch in 5 Fällen die Ergebnisse unter 4 HMG 20A Einheiten/24 Std. abgegrenzt; eine kleinere Gruppe (5 Fälle) zeigte Werte von über 60 HMG 20A Einheiten/24 Std. (Tabelle II). Bei der Beurteilung der Grenzen der einzelnen Gruppen sind bis heute einige Autoren unterschiedlicher Auffassung.

So ist B e t t e n d o r f (110) der Ansicht, dass bereits bei Ausscheidungswerten über 10 HMG 20A Einheiten/24 Std. eine Behandlung mit Gonadotropinen zur Ovulationsauslösung nicht erfolgversprechend ist, dass also in diesem Bereich die Grenze zwischen normo- und hypergonadotroper Amenorrhoe zu suchen ist. P.S. B r o w n (21) setzt die Grenzen zwischen hypo- normogonadotrop und normo- hypergonadotrop bei 10 bzw. 60 HMG 20A Einheiten/24 Std. und J o h n s e n (55) bezeichnet Ausscheidungen zwischen 3 und 60 MUE - das entspricht 2 und 40 HMG 20A Einheiten/24 Std. (55) - als normal.

Bei der vergleichenden Betrachtung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse fällt auf, dass Ausscheidungswerte zwischen 20 und 70 HMG 20A Einheiten/24 Std. fehlen. Es kann angenommen werden, dass der ovulatorische Midcycle-peak der Gonadotropinausscheidung bei gesunden Frauen maximal bei 40 HMG 20A Einheiten/24 Std. liegen dürfte (70). Wenn nun Messungen ergeben, dass jener Betrag überschritten wird und dennoch keine Stimulierung der Ovarien vorliegt, dann dürfte der Grund in einer mangelnden oder fehlenden Ansprechbarkeit der Ovarien liegen. Einer Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen käme in dem Fall wenig Aussicht auf Erfolg zu. Demgemäss trat bei Patientinnen, die über 70 HMG 20A Einheiten/24 Std. ausschieden bei Gonadotropinbehandlungen keinerlei Reaktion ein. Im Gegensatz dazu war die Behandlung bei Frauen mit Gonadotropinwerten unter 20 HMG 20A Einheiten/24 Std. oftmals erfolgreich. Es liegt also nach vorliegender Untersuchung zwischen diesen beiden

Kollektiven die Grenze zwischen normo- und hypergonadotroper Ausscheidung.

Eine Abgrenzung der hypogonadotropen Amenorrhoe ist bei den vorliegenden Resultaten schwierig, da sich die gewonnenen Werte asymptotisch einem Grenzwert von 0 HMG 20A Einheiten/24 Std. nähern. Überdies lag die Ausscheidung einiger Patientinnen bei verschiedenen Bestimmungen sowohl über, als auch unter der oben angegebenen Grenze von 4 HMG 20A Einheiten/24 Std. Es konnte auch keine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Gonadotropinausscheidung innerhalb des Kollektivs mit Werten unter 20 HMG 20A Einheiten/24 Std. festgestellt werden (siehe Tabelle III).

Insgesamt lagen die Gonadotropinausscheidungen bei 20 amenorrhoeischen Frauen in 15 Fällen im bzw. unter dem Bereich der Norm, bei 5 Frauen wurde eine gesteigerte Gonadotropinausscheidung festgestellt. Dementsprechend hatten Behandlungen mit HMG und HCG bzw. HHG und HCG bei jenen 5 Fällen keinen Erfolg. Bei den Patientinnen mit normaler bzw. erniedrigter Ausscheidung jedoch wurden bei 24 verschiedenen Zyklen 14 mal menstruationsähnliche Blutungen, davon 7 mal auf Grund einer CLH-Phase - erkenntlich an ansteigender Pregnandiol-ausscheidung und biphasischer Basaltemperatur - erzielt. 3 mal wurden Zeichen der Überstimulierung an den Ovarien getastet und in 11 Fällen trat keine bzw. eine nur ungenügende Reaktion ein. Der Grund für jene erfolglos verlaufenen Behandlungen, trotz eines normogonadotropen Zustandes dürfte in einer unzureichenden Dosierung des HMG-Präparates bezüglich seiner FSH-Aktivität liegen.

Aus Tabelle IV geht hervor, dass keine klare Beziehung zwischen der Dauer einer Amenorrhoe einerseits und der Gonadotropinausscheidung sowie der Prognose einer Behandlung mit Gonadotropinen andererseits, festzustellen war. Die gynäkologische Untersuchung ergab in der überwiegenden Zahl der Fälle einen Befund im Bereich der Norm. Bei 3 Patientinnen (Nr. 10, 13 u. 14) wurde eine erhebliche Hypoplasie des Uterus bei hypergonadotroper Amenorrhoe festgestellt.

Tabelle II. Einteilung der Amenorrhoeen auf Grund des Ergebnisses der Gonadotropinausscheidung.

Gonadotropin-ausscheidung	Patientinnen	Summe
1.) Ausscheidung unter 4,0 HMG 20A/24 Std. = hypogonadotrope Amenorrhoe	Nr. 1, 2, 16, 17, 19	5
2.) Ausscheidung zwischen 20,0 und 4,0 HMG 20 A/24 Std.= Amenorrhoe mit normaler Ausscheidung	Nr. 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 18, 20,	10
3.) Ausscheidung über 70 HMG 20A/24 Std. = hypergonadotrope Amenorrhoe	Nr. 3, 7, 10, 13, 14	5

Tabelle III. Gonadotropinausscheidung und Erfolg einer HMG - HCG Kur bzw. HHG- HCG Kur.

	Präp. Dosis ^{x1)}	Erfolg der Behandlung
I. Hypergonadotrop Fall Nr. 14	HMG 1000 HCG 4500	kein Erfolg
	HMG 4200 HCG 10000	kein Erfolg
	10 HHG 800 HCG 11000	kein Erfolg
	3 HMG 2800 HCG 3500	kein Erfolg
	13 HMG 2800 HCG 14000	kein Erfolg
	7 HMG 1600 HCG 4000	kein Erfolg

^{x1)} HMG in mg HMG 24, HCG in int. Einheiten.

	Präp. Dosis		Erfolg der Behandlung
II. normale Gonadotropinausscheidung Fall Nr.	8	HMG 2000 HCG 5000	Blutung ohne CLH Phase
	20	HMG 9000 HCG 18000	biphas. Bt., Menstruation
	11	HHG 1200 HCG 3000	Blutung ohne CLH Phase
	6	HMG 1200 HCG 3000	kein Erfolg
		HHG 1400 HCG 13500	kein Erfolg
	15	HMG 1600 HCG 8000	kein Erfolg
	18	HMG 9600 HCG 24000	Blutung ohne CLH Phase
	9	HMG 2000 HCG 10000	bipas. Bt., Menstruation stark verk. hyperth. Phase
	12	HHG 1400 HCG 7500	kein Erfolg
		HMG 2000 HCG 5000	kein Erfolg
		HMG 10000 HCG 19500	kein Erfolg
	4	HMG 1200 HCG 3000	biphas. Bt., Menstruation
		HMG 2800 HCG 15000	biphas. Bt., Menstruation
	5	HMG 1000 HCG 5000	biphas. Bt., Menstruation stark verk. hyperth. Phase
		HMG 1200 HCG 7000	Überstimulierung, kein Erfolg

		Präp. Dosis	Erfolg der Behandlung
III. Hypogonadotrop			
Fall Nr. 1		HMG 800 HCG 6000	Biphas.Bt.,Menstruation
		HMG 800 HCG 2000	biphas.Bt.,Menstruation
		HMG 800 HCG 6000	Blutung ohne CLH Phase
		HMG 2000 HCG 9000	biphas.Bt.,Menstruation
		HMG 10000 HCG 20000	biphas.Bt.,Menstruation
16		HMG 5200 HCG 13000	kein Erfolg
2		HMG 1000 HCG 7500	Überstimulierung
17		HMG 8000 HCG 24000	kein Erfolg
19		HMG 3000 HCG 25000	kein Erfolg

Tabelle IV. Gonadotropinausscheidung und Behandlungserfolg
in Abhängigkeit von der Dauer der Amenorrhoe.

Patientin	Dauer der Amenorrhoe	Gonadotropinausscheidung in HMG Einheiten/24 Std.	Erfolg
Nr. 11	4 Wochen ^{*)}	14,7 / 12,2 HMG E/24 Std.	Bl. o. CLH
9	5 Wochen ^{*)}	8,4 " "	ja
15	3 Monate	11,2 " "	Überstimulierung
8	4 Monate	18,4 " "	Bl. o. CLH
3	1 Jahr	94,2 / 83,0 " "	nein
4	1 Jahr	6,25 " "	ja
20	2 Jahre	15,0 " "	ja
12	2 Jahre	7,4 / 4,1 " "	nein
2	3 Jahre	3,2 " "	Überstimulierung
16	3 Jahre	3,5 " "	nein
18	3 Jahre	9,0 " "	Bl. o. CLH
6	4 Jahre	14,2 / 3 / 14,7 " "	nein
13	4 Jahre	81,8 " "	nein
17	4 Jahre	1,2 " "	nein
19	5 Jahre	1,0 " "	nein
7	6 Jahre	70,5 " "	nein
1	6 Jahre	4,0 / 2,3 ⁴ / 1,0 " "	ja
5	7 Jahre	3,9 / 5,0 " "	ja
10	10 Jahre	142 " "	nein
14	prim. Am.	192 / 68 " "	nein

^{*)} anovulatorische Oligomenorrhoe

Tabelle V. Gonadotropinausscheidung bei 20 amenorrhoeischen Frauen, Werte der Gültigkeitskriterien (G=Regression; $t/1$ = Parallelität, $t/2$ = gleiche Wirkung), der Präzisionsmasse (λ, λ) und der Vertrauensgrenzen (R).

Nr.	Pat.	Gonadotropin- ausscheidung in HMG 20A/24 Std.	g	λ	L	$t/1$	$t/2$	R
1.	R.Rei.	4,6	0,03	0,04	25,0	7,95	6,18	3,5-4,5
2.	A.Ie.	3,2	0,03	0,07	14,3	7,6	8,3	2,9-3,6
3.	M.Ri.	94,2	0,29	0,13	7,7	2,14	2,8	64-198
		83,0	0,31	0,15	6,67	0,68	2,1	58-123
		110	0,42	0,16	6,25	0,73	1,5	68-210
4.	M.Da	6,2	0,21	0,12	8,35	2,0	1,3	5,3-7,2
5.	H.Wa	3,9	0,03	0,05	20,0	7,6	7,3	3,5-4,4
		4,4	0,32	0,08	12,5	2,8	2,3	4,0-4,9
		4,8	0,13	0,11	9,10	0,6	0,8	4,2-4,9
		5,0	0,18	0,13	7,7	0,4	0,6	4,3-5,7
6.	U.Ga.	14,2	0,08	0,08	12,5	2,9	4,8	12,5-16,0
		3,0	0,14	0,07	14,3	5,3	5,6	2,7-3,4
		14,7	0,05	0,06	16,65	5,1	2,8	12,0-17,0
7.	H.Ka	70,5	0,08	0,09	11,1	2,1	3,8	16,0-21,3
8.	L.St.	18,4	0,18	0,10	10,0	0,1	1,3	7,4-9,5
9.	A.Ja.	8,4	0,31	0,13	7,7	0,08	1,5	93-171
10.	E.St.	142	0,08	0,07	14,3	3,1	5,3	12,4-17,0
11.	A.Ost.	14,7	0,08	0,09	11,1	0,15	0,23	6,3-8,6
12.	A.Ha.	7,4	0,12	0,11	9,1	0,54	1,98	52,7-108
13.	K.Na.	81,8	0,18	0,13	7,7	0,18	1,36	101-298
14.	E.Ma.	192	0,06	0,08	12,5	0,06	1,2	6,8-18,3
15.	M.Ha.	11,2						

Nr.	Pat.	Gonadotropin- ausscheidung in HMG 20A/24 Std.	g	λ	L	t/1	t/2	R
16.	G.Ma.	3,5	0,03	0,08	12,5	2,1	5,6	2,0 -4,6
17.	C.St.	1,2						
18.	I.Wi.	9,0	0,19	0,14	7,15	1,01	2,9	7,8 -11,2
19.	W.Pa.	1,0						
20.	A.Bu.	15,0	0,14	0,11	9,1	0,75	2,01	11,2 -22,1

III. Zusammenfassung

Im allgemeinen Teil werden die bisherigen Erkenntnisse über die hypophysären Gonadotropine sowie die Ursachen von sekundären Amenorrhöen aufgezeigt.

Der methodische Teil bringt zunächst die verwendeten Verfahren der Anreicherung der Harngonadotropine sowie der Reinigung der gewonnenen Extrakte nach L o r a i n e und B r o w n (66), dann die Methode der biologischen Bestimmung der Gesamtgonadotropinaktivität nach L e v i n und T y n - d a l e (61) und schliesslich die Berechnung und statistische Auswertung der Ergebnisse nach B o r t h, D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s (19).

Auf Grund der eigenen Untersuchungen an 20 Patientinnen konnte eine hypergonadotrope Gruppe (5 Fälle) mit Ausscheidungswerten von mehr als 70 HMG 20A Einheiten/24 Std. von einer normogonadotropen (15 Fälle) mit Werten unter 20 HMG 20A Einheiten/24 Std. abgegrenzt werden.

Diese gefundenen Ergebnisse liegen im Bereich der in der Literatur angegebenen, noch voneinander abweichenden Werte. Die hypergonadotrope Gruppe erwies sich als therapieresistent gegenüber einer HMG - HCG bzw. HHG - HCG Medikation. Demgegenüber wurden bei der normo- und hypogonadotropen Gruppe bei 24 verschiedenen Zyklen in 14 Fällen Blutungen induziert, dabei konnten in 7 Fällen sichere Zeichen für Ovulationen festgestellt werden. In 11 Fällen trat keine Reaktion ein.

Es bestand innerhalb der normo- und hypogonadotropen Gruppe keine Abhängigkeit zwischen Gonadotropinausscheidung und Behandlungserfolg.

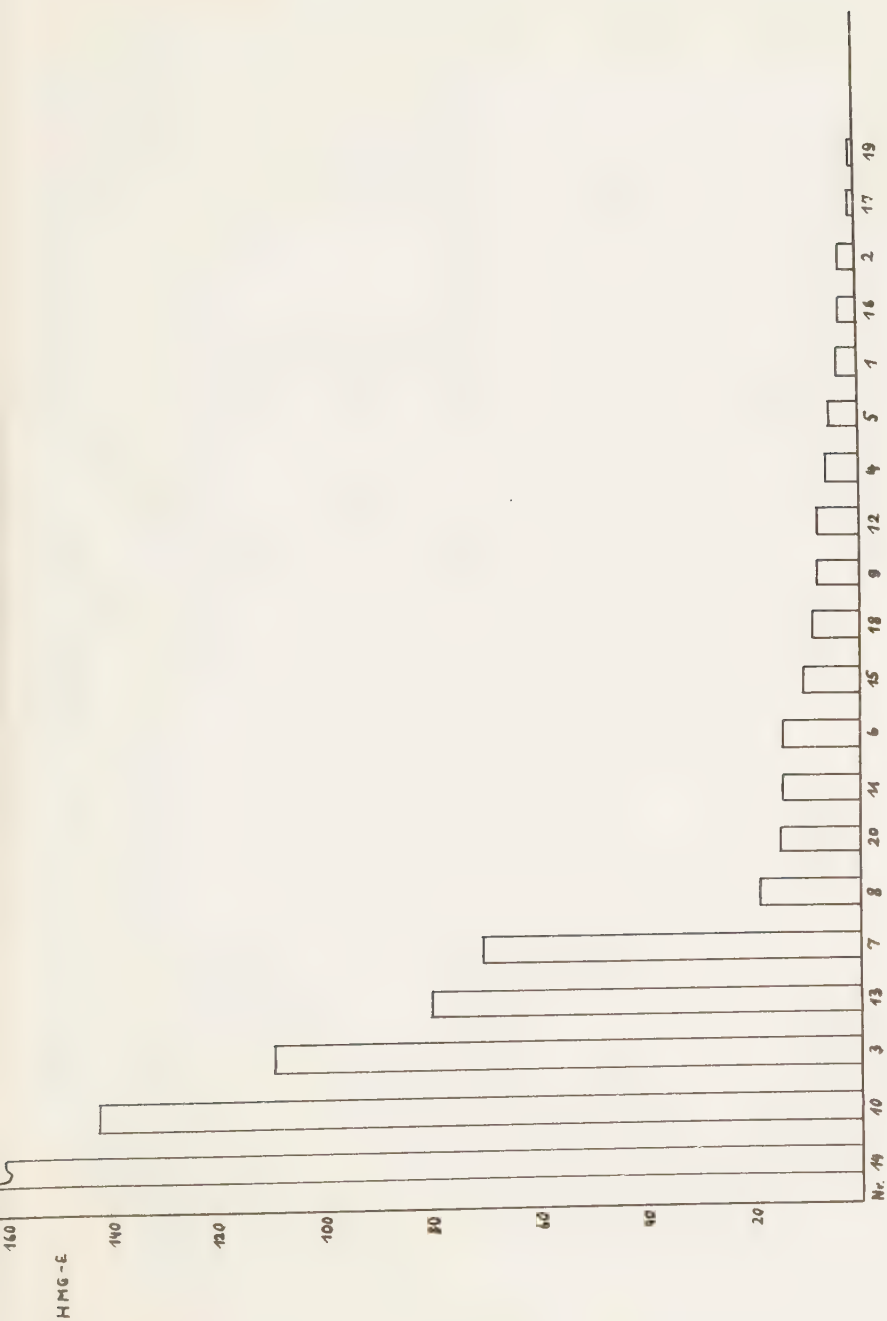


Abb. I . Gonadotropinausscheidungen in HMG 20A-Einheiten.

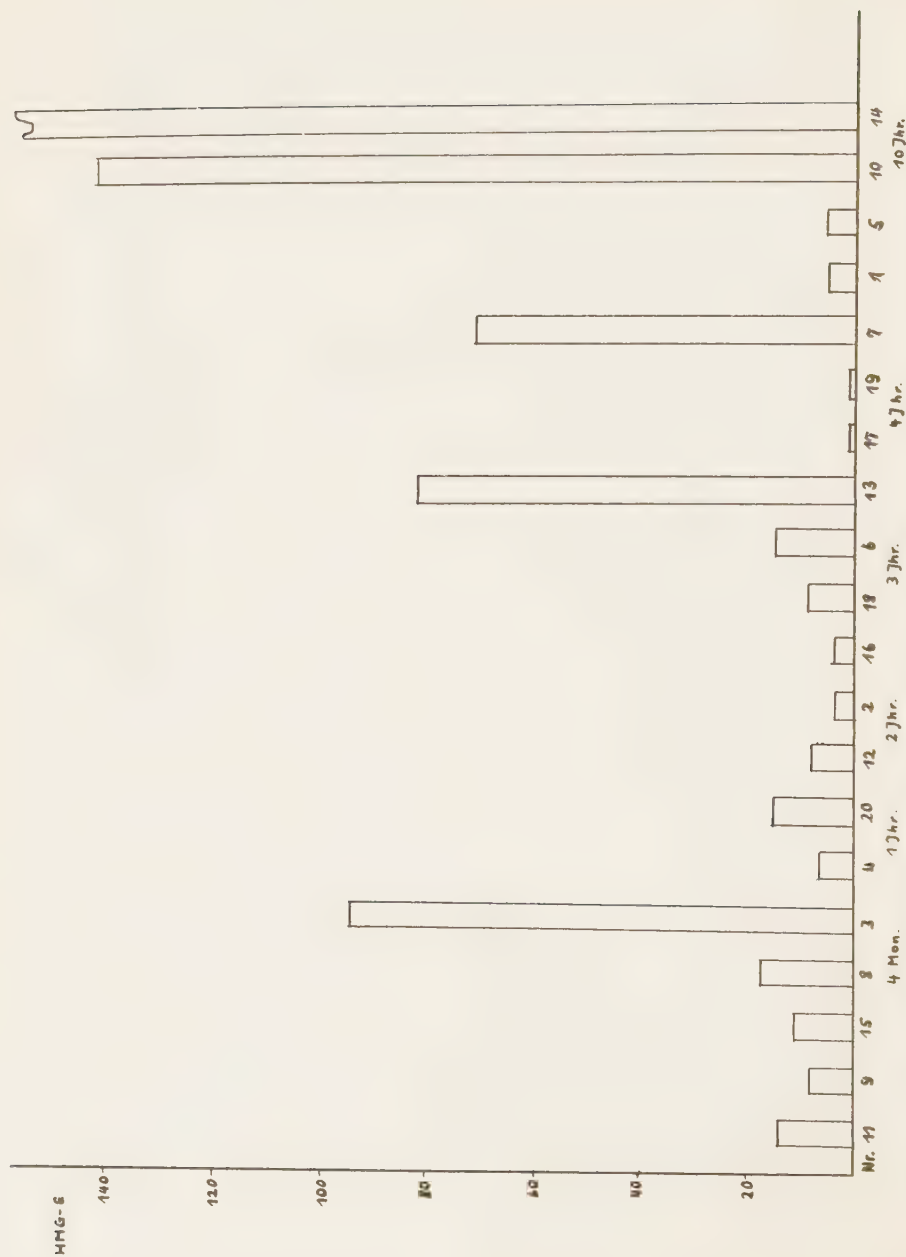


Abb. II. Gonadotropinausscheidung in HMG 20A-Einheiten in Beziehung zur Amenorrhoe-dauer.

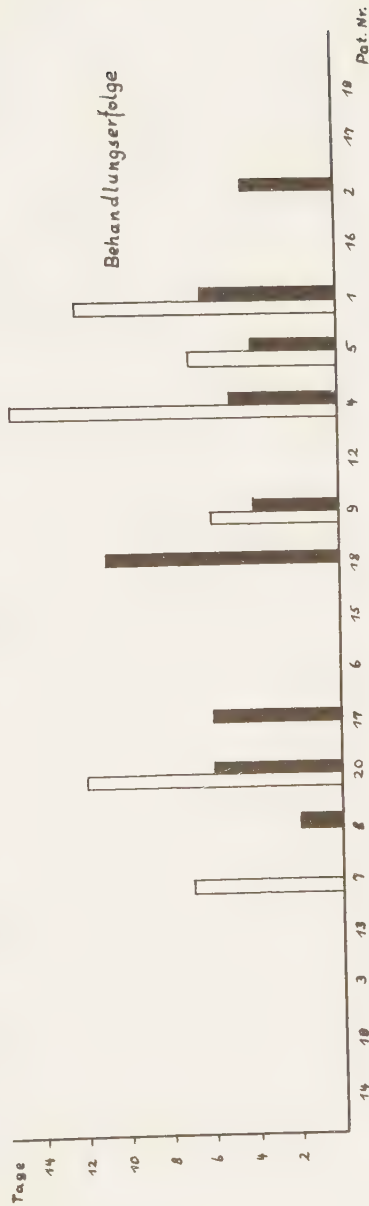
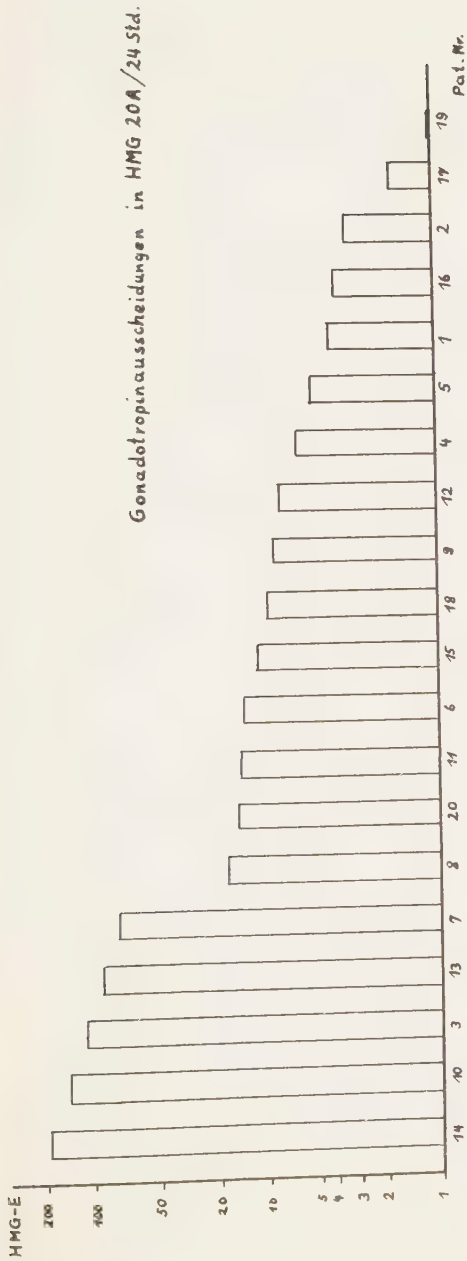


Abb. III. Gonadotropinausscheidungen und Erfolge von Gonadotropinkuren
 Dauer der hyperthermen Phase

L I T E R A T U R

1. ALDEA, A., V. LUCA und J. FILIPESCU:
Fragen der Pathogenese und Therapie der Amenorrhoeen
bei der Genitaltuberkulose.
Zentralbl. f. Gyn. 1123, (1959).
2. ALEXANDRIDIS, D., M. APOSTOLAKIS and K.D. VOIGT:
Comparative studies on methods of assay for a routine,
clinical gonadotrophin determination in human urine.
Acta endocrin. (Kobenh.) 29, 537, (1958).
3. AMON, R., und W. DIRSCHERL:
Fermente, Hormone, Vitamine.
Bd. II, 540, (1960).
4. AMON, R., und W. DIRSCHERL:
Fermente, Hormone, Vitamine.
Bd. II, 566, (1960).
5. AMON, R., und W. DIRSCHERL:
Fermente, Hormone, Vitamine.
Bd. II, 557, (1960).
6. APOSTOLAKIS, M., G. BETTENDORF und K. VOIGT:
Klinisch-Experimentelle Studien mit menschlichem hypo-
physärem Gonadotropin.
Acta Endocrinol. 41, 14, (1962).

7. APOSTOLAKIS, M.:
Absorption and Excretion of Parenterally Administered
Human pituitary Gonadotrophin.
J. clin. Endocr. a. Metab. 21, 575, (1961).
8. ARON, M.:
La fonction gonadotrope et l'hypophyse.
Physiologie et pathologie.
Strasbourg med., N.S. 5, 621, (1954).
9. ASCHHEIM, S. und J. ZONDEK:
Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn
von Schwangeren.
Klin. Wschr. 22, 1332, (1927).
10. ASCHNER, :
Über die Beziehung zwischen Hypophysis und Genitale.
Arch. Gynäk. 97, 200, (1912).
11. BARGMANN, W.:
Das Zwischenhirn Hypophysensystem.
Heidelberg 1954.
12. BERSIN, Th.:
Biochemie der Hormone.
Akad. Verlagsgesellschaft Geest. u. Portig K.G. Leipzig
(1960).
13. BICKENBACH, W., G.K. DÖRING und M. UHLENHOFF:
Über den Einfluss der Rückenmarksdurchtrennung auf den
Scheidencyklus der weissen Ratte. (Beitrag zur Frage einer
spinalen Cyklussteuerung.)
Arch. Gynäk. 181, 524, (1952).

14. BICKENBACH, W., G.K. DÖRING und C. HOSSFELD:
Experimentelle Frühovulation durch Cervixreizung beim Menschen.
Arch. Gynäk. 192, 412, (1960).
15. BICKENBACH, W.:
Wirkung eiweissarmer Kost auf den Zyklus.
Zbl. Gyn. 1010, (1947).
16. BICKENBACH, W. und M. HESS:
Über das Klimakterium und die Behandlung klimakterischer Beschwerden.
Dtsch. Med. Wochenschrift 876, (1949).
17. BICKENBACH, W.:
Bericht aus der Niederrheinischen-westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
Zbl. Gyn. 287, (1948).
18. BOGDANOVE, E.:
Selectivity of the effects of hypothalamic lesions in pituitary trophic hormone secretion in the rat.
Endocrinology 60, 689, (1957).
19. BORTH, R., E. DICZFALUSY und H.D. HEINRICHS:
Grundlagen der statistischen Auswertung biologischer Bestimmungen.
Arch. Gynäk. 188, 497, (1957).
20. BROWN, J., KELLAR R. und G. MATTHEW:
Some clinical applications of oestrogen assay.
Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 66, 177, (1959).

21. BROWN, P.S.:
Human urinary gonadotrophins II.
J. clin. Endocrin. 18, 46, (1959).
22. BUCHHOLZ, R.:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropin-
ausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormone.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 19, 851, (1959).
23. BUTT, W.R. and A.C. CROOKE:
Chromatography of urinary gonadotrophins.
Ciba Found. Colloq. Endocrinol. 5, 44, (1953).
24. CLAUBERG, C.:
Die Wirksamkeit des Luteohormons.
Zbl. Gynäk. 41, 2460, (1932).
25. COPPEDGE, R. und A. SEGALOFF:
Urinary prolactin excretion in man.
J. clin. Endocrin. 11, 465, (1951).
26. CUSHING, J.:
Amer. Med. Ass. 53, 249, (1909).
27. DAUME, E. und G. DÖRNER:
Klinische Resultate der Amenorrhoebehandlung mit Kombi-
nation Choriongonadotropin und hypophysäres FSH.
III. Weltkongress der Internat. Federat. für Gynäk. und
Geburtsh. Wien (1961), 292.

28. DAWIDSON, J.. und C. SAWYER:
Effects of lokalized intracerebral Implantation of Oestro-
gen on Reproductive Function in the female Rabbit.
Acta endocr. 37, 385, (1961).
29. DAVIS, M. und A. KOFF:
The experimental production of ovulation in the human
subject.
Amer. J. Obst. Gynec. 36, 183, (1938).
30. DEY, F.:
Evidence of hypothalamus Control of Hypophyseal gonado-
trophic function in the female guinea-pig.
Endocrinology 33, 75, (1943).
31. DICZFALUSY, E. und H.D. HEINRICHS:
Gonadotropine und ihre Bestimmung.
Arch. Gynäk. 187, 556, (1956).
32. EVANS, H.M. and J. LONG:
Characteristic effects upon growth, oestrus and ovulation
induced by the intraperitoneal administration of fresh
anterior hypophyseal substance.
Proc. nat. Anat. 8, 38, (1922).
33. EVANS, H., SIMPSON M. und LYONS und K. TURPEINEN:
Anterior pituitary hormones which favor the production
of traumatic uterina placentomata.
Endocrinology 28, 933, (1941).

34. FEVOLD, H.L.:

Extraction and standardisation of pituitary follicle-stimulating and luteinizing hormones.

Endocrinology 24, 435, (1939).

35. FLERKO, B. and J. SZENTÁGOTHAÏ:

Oestrogen sensitive nervous structures in the hypothalamus.

Acta endocrin. (Kobenh.) 26, 121, (1957).

36. FRAENKL-CONRAT, H., C. LI, SIMPSON M. and EVANS:

Interstitial cell stimulating hormone I. Biological properties.

Endocrinology 27, 793, (1940).

37. GEMZELL, C.:

Induction of Ovulation with Human Pituitary Gonadotrophins.

Fertility and steril. 13, 2, 153, (1962).

38. GOLZIEHER, I., und H. WOOLEY:

Gonadotrophins in Meigs and Sturgis, Progress in Gynecology III/New York 1957/253.

39. HAMBLÉN E.:

Some observations on the gynecic employment of equine gonadotrophins.

Amer. J. Obst. Gynec. 41, 495, (1941).

40. HAMBLÉN, E., W. CUYLER, J. WILSON und R. PULLEN:

Zit. nach Riusedh.III. Weltkongress der Internationalen Federation für Gynäkologie u. Geburtshilfe, Wien 1961.

J. clin. Endocrin. 1, 742, (1941).

41. HAMBURGER, C. und S. JOHNSEN:
Studies on urinary gonadotrophins III.
Endocrinologica 26, 1, (1957).
42. HAMPERL, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie 1960.
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg..
43. HARRIS, G.:
Hypothalamic control of the anterior pituitary gland.
Ciba Found. Coll. Endocrin. 4, 106, (1952).
44. HARRIS, G.:
The Physiology of the Hypothalamus and Pituitary Gland
in Relationship to Gynaekology.
Arch. Gyn. 183, 35, (1953).
45. HEIM, K.:
Zur Frage des Blutungseffektes im Zyklus.
Zbl. Gynäk. 562, (1948).
46. HEISS, H.:
Amenorrhoe nach Appendektomie.
Zbl. Gynäk. 927, (1957).
47. HEYNEMANN, T.:
Die Nachkriegsamenorrhoe.
Klin. Wschr. 129, (1948).
48. HILARP, N.:
Acta Endocrin. Kbh. 2, 11, (1949).

49. HOHLWEG, und E. DAUME:
Über die Wirkung intracerebral verabreichten Dienoestrol-
diacetats bei Ratten.
Endokrinologie 38, 46, (1959).
50. HOFBAUER, J.:
Zbl. Gynäk. 65, 1924 .
51. HUSSLEIN, :
Wert der quantitat. FSH-Bestimmung für die Behandlung der
sekundären Amenorrhoe.
Wien.med. Wschr. 609, (1953).
52. JOHANNISSON, E., C. GEMZELL und E. DICZFALUSY:
Effect of a single Injection of human pituitary follicle -
stimulating hormone on Urinary oestrogens and the Vaginal
Smear in Amenorrhoeic Women.
J. clin. Endocrin. a. Metabol. 21, 1068, (1961).
53. JONES, G.S. et al. zit. in E. DAUME und G. DÖRNER:
III. Weltkongress der Internat. Federat. für Gynäk. u.
Geburtsh. Wien 1961, 292.
54. JOHNSEN, S.G.:
Studies on urinary gonadotrophins.
Acta endocrin. (Kobenh.) 20, 106, (1955).
55. JOHNSEN, S.G.:
A clin. routine method for quantitative determination
of hypophyseal gonadotrophins in the urine. Normal values
for males and females of all age-groups.
Ugeskr.Laeg. 121, 317, (1959).

56. KAISER, R.:

Klinische und endokrinologische Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie der Corpus-luteum-Funktion. Habilitationsschrift München 1958.

57. KAUFMANN, C.:

Umwandlung der Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atrophischen Stadium in das der sekretorischen Funktion durch Ovarialhormone.

Zbl. Gynäk. 1932, 34, 2058.

58. KEPP, R.:

Späterfolge einer Endometriums transplantation.

Dtsch. med. Wschr. 1501, (1951).

59. KLEINE, H.:

Untersuchungen über die Entstehung der weiblichen Genitalhypoplasie.

Arch. Gynäk. 166, 208, (1938).

60. LADMAN, A. und R. BARNETT:

Localisation of Glycoprotein Hormones of the Adenohypophysis by Combined Histochemical Physiochemical and Bioassay Procedures.

J. clin. Endocrin. a. Metabol. 15, 871, (1955).

61. LEVIN, L. and H.H. TYNDALE:

The quantitative assay of follicle stimulating substances.

Endocrinology 21, 619, (1937).

62. LI, C., M. SIMPSON and H. EVANS:
Isolation of pituitary follicle-stimulating hormone (FSH).
Science 109, 445, (1949).
63. LI, C.:
Protein hormones. In Neurath und Bally. The proteins
chemistry, biological activity and Methods.
Bd. II, S. 595, New York 1954.
64. LI, C. and K. PEDERSEN:
Physiochemical characterization of pituitary follicle
stimulating hormone.
J. Gen.Physiol. 35, 629, (1952).
65. LISK, R.:
Testosterone -sensitive centers in the Hypothalamus
of the Rat.
Act. Endocr, 41, 195, (1962).
66. LORAIN, J.A. and J.B. BROWN:
Some observations on the estimation of gonadotrophins
in human urine.
Acta endocrin. (Kobenh.) 17, 250, (1954).
67. LORAIN, J.A. and J.B. BROWN:
Further observations on the estimation of urinary
gonadotrophins in nonpregnant human subjects.
J. clin. Endocrin. a. Metabolism. 16, 1180, (1956).

68. LUNENFELD, B.:
Treatment of anovulation by human Gonadotrophins.
Journal of the International Federation of Gynaecology
and Obstetrics Vol 1-N3-July 1963.
69. LUNENFELD, B., MENZI A. und B. VOLET:
Clinical effects of human postmenopausal gonadotrophin.
1. Internat. Congr. f. Endokrinologie, Copenhagen 1960.
70. MACKERT B.:
Die quantitative Erfassung der Gesamtgonadotropine der
Hypophyse im Harn bei Nulliparae mit biphasischem Men-
struationszyklus.
Dissertation 1963.
71. MARKEE, F.E., CH. SAWYER and HOLLINSHEAD W.H.:
Activation of the anterior hypophysis by electrical
stimulation in the rabbit.
Endocrinolog. vol 38 pp 345-57 (1946).
72. MARTIUS, H.:
Fluchtamenorrhoe.
Dtsch. med. Wschr. 81, (1946).
73. v. MASSENBAACH, W., H. HEINSEN:
Die Amenorrhoe als Symptom einer diencephalo-hypophysären
Dysfunktion.
Zbl. Gynäk. 540, (1948).

74. MAYER, A.:

Über Störungen von Menstruation und Schwangerschaft
durch psychische Alteration.

Zbl. Gynäk. 1917, 569.

75. MAYER, A.:

Über psychogene Ursachen körperlicher Symptome in der
Geburtshilfe und Gynäkologie.

Zbl. Gynäk. 1925, 785.

76. MAYER, A.:

Die Menstruation in ihrer Beziehung zu Lebensführung,
Erlebnissen und Krankheit.

Münch. med. Wschr. 1935, 373.

77. MURATA und ADACHI:

Über die künstliche Erzeugung des Corpus luteum durch
Injektion der Plazentarsubstanz aus frühen Schwanger-
schaftsmonaten.

Zschr. Geburtsh. 92, 45, (1927).

78. NILSSON, A.:

Über die sogenannte Kriegsamennorrhoe.

Zbl. Gynäk. 1920, 876.

79. OBER, K.:

aus Labhardt Klinik der inneren Sekretion .

Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg.

80. OBER, K.:

aus Seitz Amreich Biologie und Pathologie des Weibes
Bd. II.

81. PHILIPP, E.:
Hypophysenvorderlappen und Placenta.
Zbl. Gynäk. 1930, 450.
82. PHILIPP, E.:
Die primäre Amenorrhoe.
Archiv. f. Gynäk. 183, 247, (1953).
83. PLOTZ, J.:
Der Wert der Basaltemperatur für die Diagnose der Menstruationsstörungen.
Arch. Gynäk. 177, 521, (1950).
84. PRUNTY, T., SWINTEY R. and B. CLAYTON:
Primary gonadal insufficiency in a girl and a boy:
metabolic effects of estrogen and testosterone.
J. clin. Endocrinol. 13, 1480, (1953).
85. PURVES, H.D. and W.E. GRIESBACH:
The site of follicle stimulating and luteinising hormone
production in the rat pituitary.
Endocrinology 55, 785, (1954).
86. RIGAS, D.A., C.A. PAULSEN and C.G. HELLER:
Purification of gonadotrophins derived from urine and
pituitary glands of human beings. Observations on their
electrophoretic behaviour and biological activity.
Endocrinology 62, 738, (1958).
87. RIUSECH, G.:
III. Weltkongress der Internationalen Federation für
Gynäkologie und Geburtshilfe/Wien 1961, 216.

88. ROMEIS, B.:
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen
Bd. 6/3, Berlin 1940.
89. ROSENBERG, E., J. COLEMANN, M. DEMANY and C. CARCIA:
Clinical Effect of Human Urinary Postmenopausal Gonadotropin.
The journal of Clinical Endocr. a. Metab. 23, 181, (1963).
90. SCHNEIDER, W., H. FRAHM:
Acta Endocrinologica 36, 417, (1961).
91. SEGALOFF, A.:
Canzer 7, 758, (1954) aus Meigs and Sturgis , Progress
in Gynaekology III.
92. SEGALOFF, A. and S.L. STEELMAN:
The human gonadotrophins.
Recent Progr. Hormone Res. 15, 127, (1959).
93. SIEBKE, H.:
Indikationen und Erfolge der Therapie mit Ovarial und
Hypophysenvorderlappenhormon.
Klin. Wschr. 1932, 1286.
94. SMITH, Ph.:
The disabilities caused by hypophysectomy and their re-
pair.
J. Amer. Med. Ass. 88, 158, (1927).
95. SMITH, Ph.:
Further studies pituitary responses to oxydative inacti-
vation products of estrone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 24, 4, (1927).

96. STAEMMLER, H.:
Wie wirken extrahypophysäre Gonadotropine.
Dtsch. med. Wschr. 2063, (1960).
97. STAEMMLER, H.:
Über die Zyklusinduktion exogener Gonadotropine.(PMS, HCG).
Zeitschr. f. Gynäk. 156, 144, (1961).
98. STIER, E.:
Schädigung der sexuellen Funktionen durch Kopftrauma.
Dtsch. med. Wschr. 1938, 145.
99. STIEVE, H.:
Nervös bedingte Veränderungen an den Geschlechtsorganen.
Dtsch. med. Wschr. 34, 925, (1940).
100. TEN BERGE:
Primäre Amenorrhoe.
Zbl. Gynäk. 1936, 2149.
101. TIETZE, K.:
Zur Genese und Prognose der Notstandsamenorrhoe.
Zentralblatt Gynäkologie I 377, (1948).
102. TIETZE, K.:
Die Prognose und Therapie der Amenorrhoe.
Med. Klin. 1949, 365.
103. TSCHERNE, E.:
Beitrag zur Ätiologie der glandulären Hyperplasie.
Zbl. Gynäk. 1940, 1474.

104. WEISSBECHER, L.:
in Ludwig, Heilmeyer Lehrbuch der inneren Medizin
1001, (1961).
105. WESTMANN, A.:
Die übergeordnete Regulation des Zyklus.
Arch. Gyn. 183, 131, (1953).
106. WESTMANN, A.:
Die gonadotropen Hormone und ihre Anwendung.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1940, Bd. II, 595.
107. ZONDEK, B. und ASCHHEIM:
Ei und Hormon.
Klin. Wschr. 1927, 1321.
108. ZONDEK, B.:
Hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei
Mensch und Tier.
Klin. Wschr. 10, 2285, (1930).
109. ZONDEK, B.:
Hypophysenvorderlappen und Schwangerschaft.
Klin. Wschr. 9, 1149, (1929).

Zum Schluss möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach danken für das Interesse, das er den Arbeiten über die Gonadotropine entgegengebracht hat.

Herrn Prof. Dr. R. Kaiser danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein grosser Teil meiner Arbeit stützt sich auf Untersuchungsergebnisse von Herrn Dr. E. Daume. Für die Überlassung dieser Daten schulde ich ihm besonderen Dank.

Frl. U. Rogowski unterstützte mich in liebenswürdiger Weise bei technischen Fragen.

L e b e n s l a u f.

Am 17.6.1938 wurde ich als Sohn des Vermessungsrates Rudolf Wenig und dessen Ehefrau Paula geb. Wenz zu München geboren. Meine Mutter starb im Jahre 1941, mein Vater im Jahre 1954. Seit 1944 lebe ich in Rosenheim bei meinem Onkel, dem Zahnarzt Wilhelm Wenz und dessen Ehefrau Walburga Wenz. Diese haben mich im Jahre 1965 an Kindes Statt angenommen.

Von September 1944 bis Juli 1949 besuchte ich die Volksschule anschliessend die Oberrealschule. Im Jahre 1958 bestand ich das Abitur und schrieb mich an der Universität in München ein, um Medizin zu studieren. Im Jahre 1959 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Jahre 1961 die zahnärztliche Vorprüfung und im gleichen Jahr die ärztliche Vorprüfung. Nach 6 Semestern klinischen Studiums legte ich am 22.12.1964 das medizinische Staatsexamen an der Universität München ab. Seit 1.1.1965 arbeite ich als Medizinalassistent im Loreto-Krankenhaus in Rosenheim. Am 16.8.1965 begannen die Prüfungen zu meinem zahnmedizinischen Staatsexamen an der Universität München.



